



## Оригинальные исследования

© ПЛАТУНОВА И. М., НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРКАШИНА И. И., МАКСИМОВ В.Н., АКСЮТИНА Н. В., НИКУЛИН Д. А., ЧЕРНОВА А. А.

УДК 616.831-005:575

### АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *CYP17A1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА

И. М. Платунова<sup>3</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, И. И. Черкашина<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>2</sup>,  
Н. В. Аксютин<sup>1</sup>, Д. А. Никулин<sup>4</sup>, А. А. Чернова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода;

<sup>3</sup> КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, гл. врач – В. А. Фокин;

<sup>4</sup> Федеральное государственное учреждение «Сибирский клинический центр ФМБА России», гл. врач – Б. В. Баранкин.

**Цель исследования.** Изучение взаимосвязи генетического маркера *rs1004467* гена *CYP17A1* с предрасположенностью к развитию тяжелого течения гипертонической болезни, осложненной инсультом.

**Материалы и методы.** Обследованы 184 больных гипертонической болезнью, осложненной инсультом. Группу сравнения составил 251 больной с гипертонической болезнью III стадии, риск 4 без инсульта. В качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска в количестве 157 человек.

**Результаты.** Выявлена связь генотипа AA *rs1004467* гена *CYP17A1* с тяжелой формой гипертонической болезни, осложненной инсультом. Генотип AG показал протективный эффект в отношении развития данного заболевания.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы в профилактической медицине для выявления лиц с гипертонической болезнью с высоким риском развития инсульта.

**Ключевые слова:** одонуклеотидный полиморфизм (ОНП), ген *CYP17A1*, *rs1004467*, гипертоническая болезнь, инсульт, факторы риска.

### ASSOCIATION OF ALLELIC VARIANTS OF THE GENE *CYP17A1* WITH STROKE RISK

I. M. Platunova<sup>1</sup>, S. Yu. Nikulina<sup>1</sup>, I. I. Cherkashina<sup>1</sup>, V. N. Maksimov<sup>2</sup>, N. V. Aksutina<sup>1</sup>, D. A. Nikulin<sup>4</sup>, A. A. Chernova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after of professor V. F. Voino-Yasenetsky;

<sup>2</sup> Institute of Internal Medicine of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk;

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital № 20 named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk;

<sup>4</sup> Siberian clinical center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk.

**The aim of the research.** Study of relationship between genetic marker *rs1004467* gene *CYP17A1* with a predisposition to the development of severe course of hypertension complicated by stroke.

**Materials and Methods.** The study included 184 patients with hypertension complicated by stroke. The comparison group consisted of 251 patients with stage III hypertension, risk 4 without stroke. As a control was used population selection of healthy individuals, residents of Novosibirsk in the amount of 157 people.

**Results.** Was found the relationship of AA genotype *rs1004467* gene *CYP17A1* with severe hypertension, complicated by stroke. AG genotype showed a protective effect in the development of the disease

**Conclusion.** The obtained data can be used in preventive medicine to identify individuals with hypertension at high risk for stroke.

**Key words:** single-nucleotide polymorphism (SNP) gene *CYP17A1*, *rs1004467*, hypertension, stroke, risk factors.

#### Введение

Инсульт является чрезвычайной медицинской и социальной проблемой. Ежегодно в мире переносят инсульт около 6 млн. человек, а в России – более 450 тыс. Наблюдается увеличение распространенности инсульта у лиц трудоспособного возраста. Согласно международным

эпидемиологическим исследованиям в мире от инсульта ежегодно умирают 4,7 млн. человек, в России – 230 – 250 тысяч. Инсульт занимает первое место, как причина стойкой утраты трудоспособности. Огромное социально-экономическое бремя инсульта обуславливает пристальное внимание к мероприятиям по первичной профилактике

этого заболевания. Важным направлением работ в этой области является определение риска развития заболевания на основе поиска генетических предикторов. Последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию инсульта [1,8]. Идентификация генетической предрасположенности к инсульту и другим мультифакторным заболеваниям проводится на основе анализа возможного участия белкового продукта тестируемого гена в патогенезе заболевания [1,8,14]. О возможной ассоциации гена-кандидата или отдельных областей генома с мультифакторным заболеванием можно судить по наличию статистически значимых различий частоты генотипов в группах больных и здоровых носителей полиморфных аллелей в рамках данной популяции [4,8,14]. Описано большое количество генетических полиморфизмов (ОНП), которые могут быть как нейтральными, так и функциональными, например, модифицирующими эффективность транскрипции или приводящими к изменению структуры и функции кодируемого геном продукта [8,11]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию гипертонической болезни, осложненной инсультом, проявили свою значимость гены, кодирующие цитохром P450. Цитохром P450 участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. На данный момент обнаружено более 1000 разных видов цитохрома P450. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, а также в нейтрализации ксенобиотиков [7]. Все гены, кодирующие разные изоферменты цитохрома P450 произошли от одного гена-предшественника. У человека выявлено 57 генов и 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Одним из представителей, которых является ген *CYP17A1* [2].

Ген *CYP17A1* расположен на длинном плече хромосомы 10q24.3, экспрессируется в надпочечниках и яичках. Ген кодирует микросомальный фермент 17 альфа – гидроксилазу, отвечающий за синтез половых стероидных гормонов. В свою очередь, обозначенный фермент катализирует присоединение гидроксильной группы к прегненолону и прогестерону в позиции 17-го атома углерода, а 17-альфа гидроксилаза способствует их превращению в 17-гидроксипрегненолон и в 17-прогестерон.

Дефицит фермента гидроксилазы, кодированный геном *CYP17A1* ведет к нарушению выработки кортизона и половых стероидов, вызывая редкую гиперплазию надпочечников [3,12]. Ген *CYP17A1* клонирован, его нуклеотидная последовательность расшифрована. Молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о том, что недостаточность 17 альфа – гидроксилазы в большинстве случаев обусловлена точечными мутациями гена. Описаны делеции и дубликации отдельных пар нуклеотидов. Описано более 50-ти мутаций данного гена. Мутация гена *CYP17A1*, приводящая к изменению в гонадах и нарушению

синтеза кортикостерона и дезоксикортикостерона, приводит одновременно к артериальной гипертензии и гипокалиемическому алкалозу [2,3]. Имеются данные, определяющие связь мутаций исследуемого гена с воздействием на синтез холестерина [15]. В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению ОНП-маркеров данного гена и их возможному влиянию на развитие различных заболеваний, в том числе и гипертонической болезни [5,13].

Свое влияние на предрасположенность к развитию гипертонической болезни показали ряд генетических маркеров гена *CYP17A1*: rs11191548, rs 1169 и rs 1004467. Эти предположения были высказаны авторами проведенных исследований на популяции жителей Китая и Восточной Азии [12,14].

Генетический маркер *rs1004467*, расположенный в промоторной зоне гена *CYP17A1*, изучен у больных с первичной и вторичной артериальной гипертонией [3,5,12]. Определена взаимосвязь *rs1004467* гена *CYP17A1* непосредственно с систолическим артериальным давлением [5,14].

На сегодняшний день данных о влиянии полиморфизма *rs1004467* гена *CYP17A1* на развитие инсульта у больных гипертонической болезнью крайне мало [5].

Цель настоящей работы: изучить взаимосвязь генетического маркера *rs1004467* гена *CYP17A1* с предрасположенностью к развитию тяжелого течения гипертонической болезни, осложненной инсультом.

#### Материалы и методы

С целью изучения прогностической роли ОНП-маркера гена *CYP17A1* в развитии ишемического и геморрагического инсультов были обследованы 184 больных, в том числе 112 мужчин (60,9%) и 72 женщины (39,1%), из них с ишемическим инсультом 146 (75,3%), геморрагическим инсультом – 38 (19,6%) и субарахноидальным кровоизлиянием – 10 (5,1%) человек. Медиана возраста больных составила 54,7 [50,0; 62,0] лет. Все отобранные в исследование лица принадлежали к европеоидной расе, жители г. Красноярск, находившиеся на лечении в первичном территориально-сосудистом Центре на базе КГБУЗ «КМКБ №20 им. И. С. Берзона», в острейшем периоде инсульта. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета КрасГМУ. Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицине КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 29 от 18.01. 2011 г.). Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Критерии включения в основную группу.

1. Больные в госпитальном периоде инсульта (до 20-ти дней).
2. Больные с подтвержденным диагнозом инсульта.
3. Возраст от 18 до 70 лет.
4. Место основного проживания – г. Красноярск.
5. Информированное согласие больного или его родственников на исследование.

Критерии включения в группу сравнения.

1. Амбулаторные больные с гипертонической болезнью, жители г. Новосибирска.
2. Возраст от 18 до 70 лет.
3. ГБ II (согласно Национальным рекомендациям, 2009 г.) [6].

Критерии включения в группу контроля.

1. Амбулаторно обследованные люди без ГБ.
2. Возраст от 18 до 70 лет.
3. Жители г. Новосибирска.

Критерии исключения.

1. Больные с не уточненным диагнозом ишемического и геморрагического инсультов.
2. Лица с ишемическим инсультом в сочетании с геморрагической трансформацией.
3. Лица с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания органов дыхания, острый инфаркт миокарда).

Диагноз инсульта устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, данных компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Группу сравнения составил 251 больной с ГБ II стадии. Медиана возраста больных с ГБ – 59,2 [45,0; 69,0] лет. В качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска в количестве 157 человек, медиана возраста – 59,2 [45,0; 69,0] лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). С целью изучения влияния молекулярно-генетического маркера на предрасположенность к развитию ГБ, осложненной инсультом, сравнивались частоты встречаемости генотипов у больных с ГБ, осложненной инсультом, ГБ без инсульта и лиц группы контроля. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли по стандартной методике из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование выполнялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием праймеров и параметров температурных циклов, описанных в литературе [10]. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Данные генотипирования предоставлены ФГБУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2010 г.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 6) и «SPSS 19». Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы (Me), 25%-го

и 75%-го квартилей (Q25; Q75). Качественные признаки – в виде долей % и абсолютных чисел. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и критериев Фишера и  $\chi^2$  – для категориальных. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $OШ = a/b \times d/c$ , где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и d и c – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом [9]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Таблица 1

### Распределение частот встречаемости генотипов по ОНП маркеру *rs1004467* гена *CYP17A1* среди больных основной и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=157)		Основная группа (n=184)	
	abc	%±m	abc	%±m
AA	97	61,8 ± 3,9	135*	73,4 ± 3,3
AG	57	36,3 ± 3,8	42*	22,8 ± 3,1
GG	3	1,9 ± 1,1	7	3,8 ± 1,4
p	0,018*			
Генотипы AA+AG	154	98,1 ± 2,5	177	96,2 ± 2,1
Генотип GG	3	1,9 ± 2,5	7	3,8 ± 2,1
p	0,302			
ОШ; 95% ДИ	0,493; 0,125-1,938			
Генотип AA	97	61,8 ± 2,5	135	73,4 ± 2,1
Генотипы AG+GG	60	38,2 ± 2,5	49	26,6 ± 2,1
p	0,027*			
ОШ; 95% ДИ	1,704; 1,077-2,696			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

При анализе распределения частот встречаемости генотипов ОНП-маркера гена *rs1004467 CYP17A1* нами были выявлены статистически значимые различия между группой больных ГБ, осложненной инсультом и группой контроля ( $p = 0,018$ ). Определено, что гомозиготный генотип по дикому типу AA ассоциирован с тяжелой формой ГБ, осложненной инсультом. В группе больных ГБ, осложненной инсультом, носителей распространенного гомозиготного генотипа (AA) было статистически значимо больше, чем в группе контроля ( $73,4 \pm 3,3\%$  против  $61,9 \pm 3,9\%$ ,  $p = 0,018$ ). При этом, отмечено статистически значимое меньшее число носителей гетерозиготного генотипа (AG)

в основной группе в сравнении с группой контроля ( $22,8 \pm 3,1\%$  и  $36,3 \pm 3,8\%$ ,  $p = 0,018$ ). Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа (AG) и гомозиготного генотипа (GG) было статистически значимо меньше у больных ГБ, осложненной инсультом ( $26,6 \pm 2,1\%$ ), чем в группе контроля ( $38,2 \pm 2,5\%$ ), (ОШ = 1,704 [95% ДИ 1,077-2,696],  $p = 0,027$ ) (табл. 1).

Нами изучено распределение частот генотипов ОНП-маркера данного гена, среди мужчин и женщин больных ГБ, осложненной инсультом в сравнении с контрольной группой (табл. 2,3). При изучении распределения частот генотипов ОНП-маркера гена *CYP17A1* среди мужчин больных инсультом и мужчин контрольной группы статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,908$ ).

Таблица 2

**Распределение частот генотипов rs1004467 гена CYP17A1 среди мужчин основной и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=105)		Основная группа (n=112)	
	abc	%±m	abc	%±m
AA	79	75,2 ±4,2	85	75,9 ±4,0
AG	24	22,9 ±4,1	24	21,4 ±3,9
GG	2	1,9 ±1,3	3	2,7 ±1,5
p	0,908			
Генотипы AA+ AG	103	98,1 ±1,3	109	97,3 ±1,5
Генотип GG	2	1,9 ±1,3	3	2,7 ±1,5
p	0,704			
ОШ; 95% ДИ				
Генотип AA	79	75,2 ±4,2	85	75,9 ±4,0
Генотипы AG+ GG	26	24,8 ±4,2	27	24,1 ±4,0
p	0,911			
ОШ; 95% ДИ	1,036;0,558-1,925			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении распределения частот генотипов с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

Изучение распределения генотипов *rs 1004467* гена *CYP17A1* среди женщин больных ГБ, осложненной инсультом и женщин контрольной группы выявило следующие различия: у женщин основной группы генотип AA *rs 1004467* гена *CYP17A1* ассоциировался с ГБ, осложненной инсультом (в группе с инсультом было 69,4% носителей генотипа AA, в контрольной группе – 34,6%,  $p = 0,0001$ ). Носителей генотипа AG среди женщин основной группы было в 2 раза меньше в сравнении с контролем ( $25,0 \pm 5,1\%$  и  $63,5 \pm 6,6\%$ , соответственно,  $p = 0,0001$ ). Различия были статистически значимыми. Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа (AG) и гомозиготного генотипа (GG) по редкому аллелю было статистически значимо меньше у больных женщин с инсультом ( $30,6 \pm 5,4\%$ ), чем в группе контроля ( $65,4 \pm 6,6\%$ ), (ОШ = 4,293 [95% ДИ 2,007-9,181],  $p = 0,0001$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение частот генотипов rs1004467 гена CYP17A1 среди женщин основной и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=52)		Основная группа (n=72)	
	abc	%±m	abc	%±m
AA	18	34,6 ±6,6	50	69,4 ±3,4
AG	33	63,5 ±6,6	18	25,0 ±5,1
GG	1	1,9 ±1,9	4	5,6 ±2,7
p	0,0001			
Генотипы AA+ AG	51	98,1 ±1,9	68	94,4 ±2,7
Генотип GG	1	1,9 ±1,9	4	5,6 ±2,7
p	0,310			
ОШ; 95% ДИ	0,333;0,36-3,073			
Генотип AA	18	34,6 ±6,6	50	69,4 ±5,4
Генотипы AG+ GG	34	65,4 ±6,6	22	30,6 ±5,4
p	0,0001			
ОШ; 95% ДИ	4,293;2,007-9,181			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

Проанализирован *rs1004467* гена *CYP17A1* у больных ГБ III стадии, риск 4, в сравнении с контрольной группой (табл. 4). Распределение частот генотипов среди больных ГБ без инсульта не достигло статистически значимых различий с контрольной группой. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами больных также не получено ( $p = 0,487$ ).

Таблица 4

**Распределение частот генотипов rs1004467 гена CYP17A1 среди больных группы сравнения и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=157)		Группа сравнения (n=251)	
	abc	%±m	abc	%±m
AA	97	61,8 ± 3,9	165	65,7 ±3,0
AG	57	36,3 ± 3,8	84	33,5 ± 3,0
GG	3	1,9 ±1,1	2	0,8 ± 0,6
p	0,487			
Генотип AA+ AG	154	98,1 ±0,7	249	99,2 ± 0,6
Генотипы GG	3	1,9 ± 0,7	2	0,8 ±0,6
p	0,320			
ОШ; 95% ДИ	2,425;0,401-14,679			
Генотип AA	97	61,8 ±2,5	165	65,7 ±3,0
Генотипы AG+ GG	60	38,2 ±2,5	86	34,3 ±3,0
p	0,418			
ОШ; 95% ДИ	1,187;0,784-1,796			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

### Заключение

Несмотря на огромное внимание к проблеме инсультов, меры эффективной профилактики данной патологии разработаны недостаточно, что затрудняет прогнозирование индивидуальной предрасположенности к заболеванию. Поэтому поиск генетических маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза ГБ, осложненной инсультом, является, несомненно, одной из перспективных задач медицины.

Нами выявлено влияние генотипа AA *rs1004467* гена *CYP17A1* на развитие предрасположенности к возникновению у больных ГБ геморрагического и ишемического инсультов. Генотип AG показал протективный эффект в отношении развития данного заболевания (ОШ = 1,704; 95%- ДИ 1,077-2,696,  $p = 0,018$ ). Эти данные могут быть использованы для выделения групп повышенного риска развития инсульта у больных ГБ для целенаправленной профилактики и своевременной терапии данной патологии.

### Литература

1. Гайфулина Р. Ф., Катина М. Н., Ризванова Ф. Ф., Кравцова О.А., Ризванов А.А. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 4. — С. 663-667.
2. Гилеп И. Л., Иванчикова Н. Н., Рыбина И. Л., Гилеп А.А. Взаимосвязь структурного полиморфизма гена *CYP17A1* (С - Т34) с биохимическими и биоэнергетическими характеристиками человека // Вестник Фонда фундаментальных исследований. — 2009. — № 4. — С. 118-125.
3. Зелинская Н. Б. Надпочечниковая недостаточность у детей // Здоровье Украины. 2013. — № 4. — С. 61-64.
4. Кофиади И. А., Кадочникова В. В., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П. Частота встречаемости 65 клинически значимых однонуклеотидных полиморфизмов у здоровых представителей русской популяции // Молекулярная медицина. — 2011. — № 2. — С. 47-52.
5. Максимов В. Н., Воевода М. И., Никитин Ю. П., Малютина С.К., Орлов П.С. Ассоциативный анализ генетических маркеров с артериальной гипертензией // Тезисы конгресса «Артериальная гипертензия». — М., 2010. — С. 86.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6. — Прил. 2. С. 10-11.
7. Пономаренко Т. И., Сычев Д. А., Чикало А. О., Бердникова Н.Г., Кукес В.Г. Система цитохрома Р 450 в легких, роль в патогенезе и фармакодинамике лекарственных средств // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2012. — № 1. — С. 25-28.
8. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N. Genetics polymorphism for the study of multifactorial stroke // Hum. Mutation. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 776-795.
9. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320, № 7247. — P. 1468.
10. Funder L. W. The genetic basis of primordalosteronism // Cur. Hypertens.Rep. — 2012. — Vol. 14. — P. 120-124.
11. Juchau M., Boutelet-Bochan H., Huang Y. Cytochrome P-450- dependent biotransformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues // Drug Metabolism Reviews. — 1998. — Vol. 30, № 3. — P. 541-568.
12. Han B., Liu W., Zuo Cl., Zhu H., Xu C., Wang., Lui BL., Pan CV., Lu Yl., Wu WL., Chen VD., Song HD., Cheng KX., Qiao J. Identifying a novel mutation of *CYP17A1* gene from five Chinese  $17\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency patients // Gene. — 2013. — Vol. 516, № 2. — P. 3345-3350.
13. Lanktree M.B., Dichgans B.M., Hegele R. A. Advance in genomic analysis of stroke. What have we learned and where are we headed? // Stroke. — 2010. — Vol. 41, № 4. — P. 825-832.
14. Li X., Ling Y., Z. Lu., Lui Y., Chen H., Gao X. Common polymorphism rs 111911548 near the *CYP17A1* gene is associated with hypertension and systolic blood pressure in the Han Chinese population // Hypertension. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 465-472.
15. Shin B. S., Oh Y.S., Kim Y. S., K. W. Kim. The paraoxonase gene polymorphism stroke patients and lipid profile // Acta Neurol. Scand. — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 237-243.

### References

1. Gaifulina R.F., Katina M.N., Rizvanova F.F., Kravtsova O.A., Rizvanov A.A. The role of genetic polymorphism in the pathogenesis of cerebrovascular diseases // Kazan Medical Journal. — 2012. — Vol. 93, №. 4. — P. 663-667.
2. Gilep I.L., Ivanchikova N.N., Rybin. I.L., Gilep A.A. Interrelation of structural polymorphism gene *CYP17A1* (C - T34) with biochemical and bioenergetic characteristics of a human // Vestnik of the Found for Fundamental Research. — 2009. — №. 4. — P. 118-125.
3. Zelinskaya N.B. Adrenal insufficiency in children // Health of Ukraine. Thematic Issue. — 2013. — № 4. — P. 61-64.
4. Kofiadi I.A., Kadochnikova V.V., Trofimov D.Yu., Alekseev L.P. The frequency of occurrence of 65 clinically significant single nucleotide polymorphisms in healthy representatives of the Russian population // Molecular Medicine. — 2011. — № 2. — P. 47-52.
5. Maksimov V.N., Voevoda M.I., Nikitin Yu.P., Malyutina S.K., Orlov P.S. Associative analysis of genetic markers with hypertension // Abstracts of the Congress «Hypertension.» — М., 2010. — P. 86.
6. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension // Cardiovascular therapy and prevention. — 2008. — Vol. 7, № 6. — Att. 2. — P. 10-11.
7. Ponomarenko T.I., Sychev D.A., Chikalo A.O., Berdnikova N.G., Kukes V.G. Cytochrome P-450 system in the lungs, in the pathogenesis and pharmacodynamics of drugs // Pharmacokinetics and pharmacodynamics — 2012. — № 1. — P. 25-28.
8. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N. Genetics polymorphism for the study of multifactorial stroke // Hum. Mutation. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 776-795.

9. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320, № 7247. — P. 1468.
10. Funder L. W. The genetic basis of primoryaldosteronism // Cur. Hypertens. Rep. — 2012. — Vol. 14. — P. 120-124.
11. Juchau M., Boutelet-Bochan H., Huang Y. Cytochrome P-450-dependent biotrasformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues // Drug Metabolism Reviews. — 1998. — Vol. 30, № 3. — P. 541-568.
12. Han B., Liu W., Zuo Cl., Zhu H., Xu C., Wang ., Lui BL., Pan CV., Lu Yl., Wu WL., Chen VD., Song HD., Cheng KX., Qiao J. Identifying a novel mutation of CYP17A1 gene from five Chinese 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency patients // Gene. — 2013. — Vol. 516, № 2. — P. 3345-3350.
13. Lanktree M.B., Dichgans B.M., Hegele R. A. Advance in genomic analysis of stroke. What have we learned and where are we headed? // Stroke. — 2010. — Vol. 41, № 4. — P. 825-832.
14. Li X., Ling Y., Z. Lu., Lui Y., Chen H., Gao X. Common polymorphism rs 111911548 near the CYP17A1 gene is associated with hypertension and systolic blood pressure in the Han Chinese population // Hypertension. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 465-472.
15. Shin B. S., Oh Y.S., Kim Y. S., K. W. Kim. The paraoxonase gene polymorphism stroke patients and lipid profile // Acta Neurol. Scand. — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 237-243.

### Сведения об авторах

Платунова Ирина Михайловна — врач, КГБУЗ Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона.  
Адрес: 660012, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12; тел. 8(391) 2642790; e-mail: platinova\_irina@mail.ru.

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.  
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: nikulina@mail.ru.

Черкашина Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.  
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2642980; e-mail: cherkashina@list.ru.

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН.  
Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел. 8(383) 3389107; e-mail: medik11@mail.ru.

Аксютин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.  
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2641034; e-mail: aks-n-v@yandex.ru.

Никулин Дмитрий Александрович — врач функциональной диагностики Федеральный Сибирский клинический центр ФМБА России.  
Адрес: 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26; тел. 8(391)2638009; e-mail: nikulin@mail.ru.

Чернова Анна Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.  
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2641771; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

© ХОШИМОВ Ш. У., АХМЕДОВА Ш. С., КАН Л. Э., БЕКМЕТОВА Ф. М., ШЕК А. Б.

УДК 616.12-009.72-085

## ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА И АТОРВАСТАТИНА НА УРОВЕНЬ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ш. У. Хошимов, Ш. С. Ахмедова, Л. Э. Кан, Ф. М. Бекметова, А. Б. Шек

Ташкентский республиканский специализированный центр кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, директор — д. м. н., проф. Р. Д. Курбанов.

**Цель исследования.** Изучить в сравнительном аспекте влияние розувастатина и аторвастатина на уровень аполипопротеинов и маркеры воспаления при трёхмесячном лечении у больных нестабильной стенокардией.

**Материалы и методы.** В сравнительное рандомизированное перекрёстное открытое исследование включены 74 пациента с нестабильной стенокардией (II B класс, по E. Braunwald) 35–74 лет, с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 100 мг/дл. I группе пациентов назначали лечение аторвастатином в дозе 20-40 мг/сут. II группа получала розувастатин 10-20 мг/сут. Содержание липидов, аполипопротеинов А-I, В, высокочувствительного С-реактивного белка определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

**Результаты.** Трёхмесячное лечение аторвастатином в титруемых дозах 20-40 мг/сут (I группа) и розувастатином 10-20 мг/сут (II группа) дало сопоставимые результаты на снижение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов; целевой уровень ХС ЛПНП < 100 мг/дл был достигнут в 56 % и 60 % случаев. Однако, при назначении розувастатина выявлено статистически более значимое повышение уровня липопротеидов высокой плотности, понижение аполипопротеина В, повышение уровня аполипопротеина А и более выраженное снижение соотношения Apo В/Apo А — на 25 % по сравнению с аторвастатином. Оба препарата снижали уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

**Заключение.** Полученные результаты расширяют возможности применения розувастатина в клинической практике, особенно у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, розувастатин, аполипопротеины А и В, высокочувствительный С-реактивный белок.